

OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA: MÁS ALLÁ DEL INDICE DE MASA
CORPORAL

OSWAR DANIEL PIRA SANTOS

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Director: Jose Alfredo Iglesia Jimenez

Co-Director: Miriam Lucia Ojeda Arrendondo

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Bogotá, D. C., mayo 2020

NOTA DE ADVERTENCIA

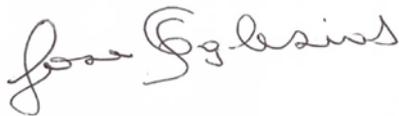
Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA: MÁS ALLÁ DEL INDICE DE MASA
CORPORAL

OSWAR DANIEL PIRA SANTOS

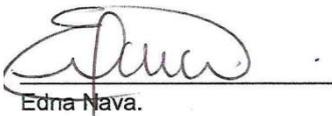
APROBADO



José Alfredo Iglesias Jiménez.
Biólogo, Dr en ciencias.
Director



Miriam Lucia Ojeda Arredondo
Nutricionista Dietista MSc, PhD
Codirectora



Edna Nava.
Nutrióloga, Dr en ciencias.
Jurado

OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA: MÁS ALLÁ DEL INDICE DE MASA
CORPORAL

OSWAR DANIEL PIRA SANTOS

APROBADO

Concepción Puerta
Bacterióloga PhD
Decana de Facultad

Luisa Fernanda Tobar
Nutricionista Dietista MSc
Director de Carrera

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación se lo dedico principalmente a Dios, por darme la sabiduría, confianza y fuerza para lograr culminar de la mejor manera esta etapa de mi vida.

A mi madre por su amor y enseñarme el valor de la vida. A mis hermanos Lucho y Sebas por estar siempre presente, ser un apoyo incondicional cuando lo necesito. A mi primo Brayan por su cariño y confianza.

Finalmente, a mi novia Maria por apoyarme cuando más lo necesito por sus consejos y acompañamiento en esta etapa de mi vida.

Agradecimientos

Agradezco a Dios, a mi familia y a todas esas personas que me han acompañado en todo este proceso y me han ayudado a llegar hasta aquí con su apoyo.

A mi director de trabajo de grado José Iglesias quien me brindó la oportunidad de hacer este proyecto por su guía y tiempo, a mi codirectora la profesora Miriam Ojeda quien me apoyo con su conocimiento, tiempo para realizar este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	v
Abstract.....	vi
1. Introducción	11
2. Marco Teórico	12
3. Planteamiento y justificación del problema	14
4.1 Objetivo General.....	17
4.2 Objetivos específicos.....	17
5. Materiales y métodos	17
5.1 Tipo de estudio.....	17
5.3 Fuente de información	18
5.4 Estrategia de búsqueda	18
5.5 Selección de artículos	18
5.5.1 Criterios de elegibilidad	19
5.6 Recolección de información	19
5.7 Síntesis de resultados.....	19
6. Resultados	20
6.1 Definición obesidad metabólicamente saludable	20
6.1.1 Índice de masa corporal (IMC)	21
6.1.2 Perfil lipídico.....	21
6.1.3 Resistencia/ sensibilidad a la insulina e hiperglicemia	21
6.1.4 Otros	22
6.1.5 Cantidad de criterios aceptados.....	22
6.2 Prevalencia de MHO	26
6.3 Características fisiológico-anatómicas de la obesidad metabólicamente sana	26
6.4 Factores moleculares de la obesidad metabólicamente saludable	30
7. Discusión	31
8. Conclusiones	39
9. Recomendaciones	39
10. Referencias	40
1. Anexos.....	47
Anexo 1. Estrategia de búsqueda principal.....	47
Anexo 2. Características de algunos de los estudios evaluados en la revisión de literatura	47

Anexo 3. Cuadro comparativo entre la obesidad no saludable y la MHO.....59

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones de la MHO y su prevalencia según el estudio23
Tabla 2. Puntos de corte de los parámetros cardiometabólicos evaluados en los artículos25
Tabla 3. Características fisiologico-anatomicas de los individuos con MHO..28-29

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los procesos de selección de los estudios.....20
Figura 2. Factores moleculares diferenciales expresados en individuos con obesidad metabólicamente saludable o con obesidad no saludable.....30

Resumen

La obesidad es un problema de salud pública, que a menudo se asocia diferentes complicaciones metabólicas, sin embargo, existen individuos clasificados con obesidad sin alteraciones cardiometabólicas, más conocida como la obesidad metabólicamente sana o por sus siglas en inglés como MHO. Hay varias definiciones utilizadas para MHO, pero desafortunadamente, no existen criterios universales para categorizarla. Aunque se han identificado y descrito aspectos claves de la MHO, siguen siendo inconsistentes y poco claros los diferentes mecanismos subyacentes que la caracterizan. Por lo tanto, los objetivos de esta revisión fueron determinar los factores biológicos que caracterizan la obesidad metabólicamente sana y dilucidar los posibles mecanismos que explican estas características. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas (SCOPUS, ScienceDirect y MEDLINE) mediante una estrategia de búsqueda probada. En total, se incluyeron 186 artículos en la revisión de literatura. Si bien los primeros hallazgos que se describieron estaban relacionados con la baja inflamación y la sensibilidad a la insulina, hoy en día se han evidenciado numerosos factores como la capacidad de expansión del tejido adiposo, el papel del tejido subcutáneo, las citoquinas, infiltración de células inmunes en el fenotipo de MHO. Además, al parecer los niveles adecuados de irisina sérica es una característica novedosa de las personas con MHO.

Abstract

Obesity is a public health problem, which is often associated with different metabolic complications, however, there are individuals classified as having obesity without cardiometabolic disorders, better known as metabolically healthy obesity or MHO. There are several definitions used for MHO, but unfortunately, there are no universal criteria to categorize it. Although key aspects of MHO have been identified and described, the different underlying mechanisms that characterize MHO remain inconsistent and unclear. Therefore, the objectives of this review were to determine the biological factors that characterize metabolically healthy obesity and to elucidate the possible mechanisms that explain these features. Electronic databases (SCOPUS, ScienceDirect, and MEDLINE) were searched using a proven search strategy. In total, 186 articles were included in the literature review. While the first findings described were related to low inflammation and insulin sensitivity, today numerous factors such as the expansion capacity of adipose tissue, the role of subcutaneous tissue, cytokines, immune cell infiltration in the MHO phenotype have been evidenced. In addition, it appears that adequate serum irisin levels is a novel feature of individuals with MHO.

1. Introducción

La obesidad actualmente es considerada una epidemia, la epidemia del siglo XXI. Tradicionalmente el indicador antropométrico de índice de masa corporal (IMC) se utiliza para identificar la obesidad en la población adulta, donde los individuos con un IMC igual o superior a 30 kg / m² se clasifican con obesidad. Utilizando el IMC, para el año 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial presentaban obesidad, y en Colombia según cifras del ministerio de salud uno de cada cinco jóvenes y adultos es obeso (Minsalud, 2015). A menudo se ha relacionado la obesidad a un inadecuado perfil metabólico o fallo metabólico que incluye complicaciones como resistencia a la insulina/diabetes tipo 2, dislipidemia, entre otras. Por lo cual se considera una prioridad sanitaria, que trae grandes costos en salud, pero lo que más llama la atención es que se han identificado una cantidad de hombres y mujeres clasificados con obesidad, sin complicaciones metabólicas, cardiovasculares u otra complicación esperada como consecuencia de su peso elevado, a esta condición se le conocen como la “obesidad metabólicamente sana” o más conocida por su siglas en inglés como MHO (metabolically healthy obesity).

Actualmente no existen unos criterios específicos para definir la MHO y su clasificación varía según el estudio / grupo de investigación. La literatura reporta distintas definiciones que se basan principalmente en cuatro criterios cardiometabólicos: presión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y glucosa plasmática. Generalmente la MHO, es aquella presente en los obesos sin ninguna manifestación de enfermedad cardiometabólica. En la actualidad, existe un creciente interés por investigar más a fondo las características diferenciales y los factores claves responsables del perfil cardiometabólico saludable de la MHO. Aunque muchos estudios han identificado numerosos factores protectores de la obesidad saludable, todavía no son claras las características biológicas (Fisiológico-anatómicas, moleculares) que diferencian a la persona con MHO de aquella que presenta obesidad no saludable, esto probablemente debido a que actualmente existen muy pocas revisiones que recopilen y describan claramente estos factores, lo que muestra que existe un vacío de conocimiento en este tema, por ende, las directrices existentes para el

manejo de la obesidad no individualizan el tratamiento de los pacientes MHO . En consecuencia, esta revisión, tuvo como objetivo describir factores biológicos que caracterizan a las personas obesas metabólicamente sanas. Lo cual contribuirá a una mejor comprensión e identificación del fenotipo de la obesidad saludable y el riesgo reducido de complicaciones y enfermedades cardiometabólicas. Para ello se realizó una búsqueda en bases de datos como: WEB OF SCIENCE, PUBMED, SCOPUS, GOOGLE ACADÉMICO, con las siguientes palabras claves: Obesidad metabólicamente Sana, marcadores Cardiometabolicos, tejido adiposo, metabolismo, obesidad sin complicaciones. Se espera que esta investigación académica sea fondo y un punto de partida para que se realicen más investigaciones en Colombia y Latinoamérica sobre la obesidad metabólicamente sana.

2. Marco Teórico

La organización mundial de la salud (OMS), define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. En el año 2016 más de 650 millones de adultos de 18 o más años presentaban obesidad (OMS 2020), concretamente alrededor del 13% de la población adulta mundial presentaban obesidad, predominando en el sexo femenino en comparación con el masculino (OMS 2020), estimaciones recientes informan que al menos el 35% de los hombres y el 40% de las mujeres tiene obesidad en Estados Unidos (Khader et al.,2017), en Colombia, según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) de 2015, el exceso de peso en los adolescentes fue del 17,9% y la prevalencia en los adultos de fue del 56,4%,de los cuales el 37,7% presentaban sobrepeso y 18,7% presentaban obesidad, siendo más frecuente la obesidad en las mujeres (22,4%) que en los hombres (14,4%) (Minsalud , 2015). Se ha proyectado que para el año 2025, la prevalencia de obesidad a nivel mundial alcanzará el 18% en hombres y el 21% en mujeres (Chooi et al., 2019).

El Índice de masa corporal (IMC), clasifica la obesidad en tres categorías, obesidad grado 1 (individuos con IMC igual o superior a de 30 kg / m² y menor que 35 kg / m²), obesidad grado 2 (IMC igual o superior a 35 kg / m² y menor que 40 kg / m²) y obesidad grado 3 o severa (IMC igual o superior a 40 kg / m²) (Mathew et al., 2016), este indicador es un cálculo basado en la proporción del

peso de una persona en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado (Iacobini et al., 2019). Actualmente, existen y se emplean otros indicadores antropométricos como el índice de adiposidad corporal, que intentan describir la distribución de la grasa corporal utilizando una relación modificada entre la circunferencia de la cadera y la altura (King & Skinner, 2020). En los últimos años, la adiposidad visceral o abdominal se considera un factor de riesgo cardiometabólico, para su medición, se ha establecido la circunferencia de la cintura (cc), que junto con el IMC son considerados mejores predictores de riesgo cardiovascular y metabólico, que el IMC por sí solo (Candi et al., 2021), de igual manera, varios estudios han utilizado la relación cintura-cadera y/o cintura-altura como medidas antropométricas para la adiposidad abdominal (King & Skinner, 2020)

La obesidad, normalmente se desarrolla como consecuencia de un estilo de vida inadecuado, en cuanto a la alimentación, el sedentarismo la falta de descanso, estrés (Gadde et al., 2018), entre otros determinantes, que pueden conllevar a alteraciones metabólicas y cardiovasculares, tales como disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada, hipertensión y el accidente cerebrovascular (Candi et al., 2021). Asimismo la obesidad se relaciona con dislipidemia, resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diversos tipos de cánceres (por ejemplo: mama, ovario, próstata, hígado, riñón y colon) (Candi et al., 2021., Iyengar et al., 2016) enfermedad musculoesquelética (osteoartritis), enfermedad de Alzheimer y depresión (Blüher, 2019), lo cual aumenta la mortalidad y afecta negativamente la calidad de vida. Las principales causas de muerte asociadas a la obesidad son las enfermedades cardiovasculares, ya que el 41% de las muertes a nivel mundial entre las personas obesas se debieron a la enfermedad cardiovascular (Khader et al., 2017). Sin embargo, existe una gran cantidad de individuos clasificados con obesidad sin las secuelas esperadas de su peso (Mathew et al., 2016), dicho de otro modo individuos con obesidad metabólicamente sana.

La MHO en términos generales se define como la obesidad que presenta un perfil de riesgo favorable (Telle-Hansen et al., 2020), sin embargo, es necesario mencionar que existen más de 30 definiciones para definir la obesidad metabólicamente sana (MHO) (Smith et al., 2019), y actualmente no existen

criterios universalmente aceptados para identificarla (Iacobini et al., 2019). Normalmente en su clasificación se puede utilizar todos o algunos de los parámetros del síndrome metabólico (presión arterial sistólica y diastólica, concentración en sangre de triglicéridos plasmáticos y HDL-C, glicemia en ayunas y la circunferencia de cintura) o simplemente la sensibilidad a la insulina (Rey et al., 2014). Dada la gran variedad en su clasificación para MHO, no se tiene una prevalencia concreta. En el año 2010 un estudio mostró que la prevalencia de MHO entre los pacientes obesos, osciló entre 3,3 y 32,1% en hombres y entre 11,4 y 43,3% en mujeres (Velho et al., 2010), de igual manera, de un total de aproximadamente 19,5 millones de adultos obesos estadounidenses, se estimó que el 29,2% de los hombres y el 35,4% de las mujeres eran metabólicamente sanos (Velho et al., 2010). Una revisión sistemática de 27 estudios, encontró que la prevalencia general de MHO osciló entre el 6% y el 75%, donde la más baja se evidenció en los estadounidenses de 18 a 65 años, mientras que la más alta se encontró en los británicos de 20 años o más (Rey et al., 2014). En un estudio de análisis transversal, en el cual se evaluaron 3442 hombres obesos y 5828 mujeres obesas, la prevalencia de MHO fue del 10,2% entre los hombres y del 24,4% entre las mujeres (Slagter et al., 2018).

Se han estudiado diferentes mecanismos que podrían explicar las características clínicas presentadas en la MHO, en donde la expresión de genes involucrados en vías lipogénicas, la distribución del tejido adiposo parecen jugar un papel muy importante (Ghaben & Scherer, 2019), así mismo se ha descrito que las concentraciones plasmáticas de citoquinas como la adiponectina suelen ser más altas en personas con MHO (Ahl et al., 2015), Otro aspecto que ha surgido para comprender los eventos fisiopatológicos de mayor o menor riesgo metabólico, son las vías de señalización relacionadas con lípidos y AMPK (Suárez-Cuenca et al., 2020).

3. Planteamiento y justificación del problema

La obesidad es considerada un problema de salud pública que se estima que aumente (Candi et al., 2021), ya que en los últimos 40 años la prevalencia de obesidad a nivel mundial se ha triplicado (Iacobini et al., 2019). Se espera que para el año 2025, la prevalencia de obesidad a nivel mundial alcanzará el 18% en

hombres y el 21% en mujeres (Chooi et al., 2019). Normalmente para considerar si una persona presenta obesidad, se utiliza el IMC, pero este indicador presenta bastantes limitaciones ya que utiliza exclusivamente la estatura y el peso como medidas antropométricas, y se ha demostrado que, dentro de las personas clasificadas con obesidad según el IMC, existe una gran heterogeneidad a nivel biológico (Iacobini et al., 2019)

Durante muchos años se ha relacionado la obesidad a un peor perfil metabólico o fallo metabólico (Mathew et al., 2016), pero ahora se sabe que existen individuos clasificados con obesidad, sin complicaciones metabólicas, cardiovasculares u otra complicación esperada, este fenotipo se conoce como la obesidad metabólicamente sana o más conocidos por su siglas en inglés como la MHO (Metabolically healthy obesity). En consecuencia, se manifiesta que la salud metabólica no está necesariamente asociada al peso corporal, y se ha demostrado que depende más de la distribución de la grasa corporal, la funcionalidad del tejido adiposo, el sexo, entre otras condiciones genéticas y metabólicas que determinan esta salud metabólica (Vasan & Karpe, 2016).

Dado el poco conocimiento que se tiene sobre el perfil metabólico de los MHO, hoy en día, toda persona con IMC igual o superior a 30 kg/m² o diagnosticada con obesidad, es asociada a un riesgo o problema cardiometabólico, y por ende, las directrices existentes sobre el manejo de la obesidad no individualizan el tratamiento de los pacientes MHO (Mathew et al., 2016), por lo que el objetivo primordial en muchos tratamientos contra la obesidad, es la disminución del peso corporal, sin tener en cuenta en la mayoría de los casos, como se está comportando metabólicamente el individuo con obesidad (Seo et al., 2019) y sin en realidad su peso elevado le está perjudicando la salud; además, una gran cantidad de pérdida de peso no es una meta fácilmente alcanzable en una persona con obesidad (Stefan et al., 2018); por lo cual, se deben considerar otras metas que podrían motivar a las personas con obesidad a adoptar un estilo de vida saludable, es allí donde radica la importancia de conocer la obesidad metabólicamente sana (Stefan et al., 2018). Si bien la disminución de peso puede ser una gran alternativa para algunos pacientes con obesidad, cabe mencionar que conseguir un peso normal o ideal no asegura una buena salud metabólica, ya que existen personas que logran alcanzar su peso o están en su peso ideal, con

mala salud metabólica (Mathew et al., 2016). Una revisión de los datos de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) encontró que el 23,5% de los adultos con peso normal eran metabólicamente anormales (Mathew et al., 2016), por otro lado, se han encontrado un gran número de personas diagnosticadas con obesidad que son metabólicamente saludables, es decir que presentan la MHO (Hong et al., 2013).

Es claro que existe un entorno metabólico diferente en aquellos individuos con MHO y la urgencia de que el personal de salud tratante (médicos, nutricionistas) conozca puntos claves de este perfil metabólico, puesto que, el fenotipo de los individuos con obesidad es muy heterogéneo, con grandes diferencias en la distribución anatómica de la grasa, al igual que su funcionalidad y por tanto en la salud cardiometabólica (King & Skinner, 2020). Además, una mejor comprensión de los aspectos metabólicos de la MHO probablemente proporcionará nuevos conocimientos sobre los mecanismos responsables de las enfermedades metabólicas (Smith et al., 2019). De manera que se muestra la necesidad de recopilar la evidencia científica y mostrar los aspectos claves del perfil metabólico de la MHO. Ya que, si se pudiera comprender mejor la MHO, esto podría contribuir a un enfoque clínico más diverso de la obesidad basado en un tratamiento más personalizado (Nilsson et al., 2020).

Por lo anterior se hace imprescindible explorar esta problemática y realizar una revisión de literatura, que aporte al vacío del conocimiento, por medio de la identificación y descripción de aspectos fundamentales que influyen en la salud cardiometabólica conservada de los individuos con MHO, y así comprender que la obesidad es más que el peso corporal, puesto que, no existe una revisión que identifique, recopile y describa a detalle diferentes mecanismos biológicos (anatómicos, fisiológicos, moleculares) que algunos individuos con obesidad tenga salud metabólica; además, en Colombia actualmente no se está trabajando ni existen estudios sobre la MHO. Por tal motivo, la presente revisión literaria será de gran utilidad para el personal de salud, particularmente al nutricionista dietista, al momento de abordar un paciente con obesidad, ya que distinguirá puntos claves del metabolismo de los MHO y entender que la pérdida de peso no es la única opción, adicionalmente esto podría incentivar a la transición de una obesidad metabólicamente malsana a una obesidad metabólicamente saludable que

también podría reducir el riesgo de resultados adversos (Stefan et al., 2018). Por lo tanto, el presente trabajo de investigación, tiene una pertinencia teórica, que aspira a dar un aporte al conocimiento, por medio de una revisión de literatura científica que aborde el tema de la MHO, con el objetivo de identificar factores biológicos que caracterizan estos individuos.

Se hace necesario mencionar que esta revisión no pretende promover la obesidad en la población. Lo que busca es, describir y recopilar factores biológicos que se han asociado con el fenotipo de obesidad saludable y con el riesgo reducido de las complicaciones y enfermedades cardiometabólicas, para así servir como una fuente de conocimiento a la hora de valorar y tratar a un paciente con obesidad.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Describir factores biológicos reportados en la literatura científica que caracterizan a los individuos, con obesidad metabólicamente sana.

4.2 Objetivos específicos

Identificar la característica fisiológico-anatómica de las personas con obesidad metabólicamente sana.

Caracterizar los factores moleculares que determinan el fenotipo MHO

Discutir posibles alternativas de estilo de vida que pueden generar una transición de una obesidad no saludable a la MHO

5. Materiales y métodos

5.1 Tipo de estudio

Se realizó una revisión de literatura, en la cual se recopiló, se identificó y se analizó la bibliografía científica, para describir de manera detallada

características biológicas responsables de la mayor preservación de la salud en la persona con MHO.

5.2 Criterios de elegibilidad

Para la selección de los artículos se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

Periodo de publicación: 2015-2021

Tipo de artículos: Artículos de investigación, artículos de revisión.

Áreas temáticas: Bioquímica, genética y biología molecular; Neurociencia; Nutrición y Dietética; Medicina.

Idioma: inglés, español

5.3 Fuente de información

La búsqueda de la evidencia científica se hizo en las siguientes bases de datos: SCOPUS, WEB OF SCIENCE, GOOGLE ACADÉMICO.

5.4 Estrategia de búsqueda

Se aplicó una serie de búsqueda, con diferentes criterios (Anexo 1), para delimitar la selección de todos los artículos relacionados.

5.5 Selección de artículos

La búsqueda inicial en la base de datos con el término en obesidad metabólicamente saludable arrojó 1418 documentos. Al aplicar la estrategia de búsqueda se exportaron 396 artículos (Scopus n: 350, Web of Science n: 20 y por medio del buscador especializado Google Académico se completaron los artículos exportados). Luego se eliminaron los duplicados, y se seleccionaron por título, resumen y criterios de elegibilidad 186 artículos para la revisión de texto completo (Anexo 2), posteriormente en la síntesis de los resultados se incluyeron y se eliminaron artículos. Los artículos que se eliminaron fueron porque realizaban la comparaciones con individuos clasificados como peso normal.

5.5.1 Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos originales o de investigación por ejemplo ensayos clínicos controlados aleatorios y que las intervenciones fueran realizadas en humanos, también se tuvo como criterio de inclusión documentos, como artículos de revisión y metaanálisis, y se excluyeron capítulos de libros, artículos de conferencias u opinión.

5.6 Recolección de información

Se desarrolló una matriz en excel de los artículos para sintetizar la información (Anexo 3), con los siguientes ítems: 1) autor/es, 2) título, 3) Año, 4) Objetivo, 5) Variable, 6) resultados/ conclusiones, 7) Tipo de documento.

5.7 Síntesis de resultados

Una vez recolectados los datos, se sintetizaron en tablas y figuras, y se analizaron de manera cualitativa, con el objetivo de dar respuesta a las preguntas de investigación.

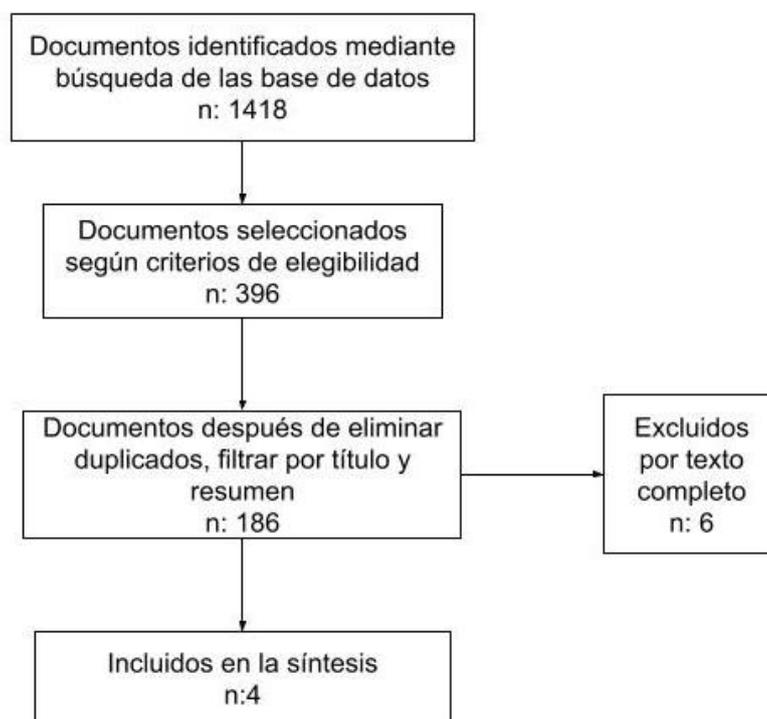


Figura 1. Diagrama de flujo de los procesos de selección de los estudios

6. Resultados

Respecto a los resultados encontrados sobre la obesidad metabólicamente saludable se destaca la heterogeneidad en la definición, las características anatómicas y fisiológicas de los sujetos con este fenotipo, al igual que los aspectos moleculares, que se describen a continuación:

6.1 Definición obesidad metabólicamente saludable

Se observó que no existe una definición estándar para la MHO y que la definición varía de acuerdo a los criterios cardiometabólicos utilizados en los estudios, los puntos de corte para cada parámetro evaluado, así como la cantidad de parámetros anormales aceptados para salud metabólica. De los artículos revisados se encontraron 14 definiciones diferentes (Tabla 1), donde la mayoría emplearon los factores de riesgo y los puntos de corte dados por la federación

internacional de diabetes, y del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATP III). Los criterios utilizados en las distintas definiciones se mencionan a continuación.

6.1.1 Índice de masa corporal (IMC)

En todos los estudios que definieron la MHO, se tuvo en cuenta el IMC para diagnosticar a los individuos con obesidad o sin obesidad. En la mayoría se clasificó la obesidad con IMC mayor o igual 30 kg/m², otros la calificaron con IMC/Edad > 3DS cuando eran adolescentes (Remor et al., 2019), IMC > 27 en mujeres de 50 a 60 años (Lwow et al., 2016) y sólo uno ≥ 25 kg / m² por ser población asiática (Ri Byun et al., 2016).

6.1.2 Perfil lipídico

Los niveles de lípidos en la sangre son parámetros claves a la hora de definir la MHO, ya que fue utilizado en el 87% de los artículos (Tabla 2). Los triglicéridos plasmáticos se utilizaron en todas las definiciones que midieron el perfil lipídico para definir salud metabólica, al igual que los niveles del colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL). Por otro lado, el colesterol total solo se tuvo en cuenta en 1 artículo y el colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (LDL) en 2 artículos (Tabla 1). Además, a diferencia de los triglicéridos y HDL, los 2 artículos que midieron LDL el punto de corte difería entre ellos (Tabla 2).

6.1.3 Resistencia/ sensibilidad a la insulina e hiperglicemia.

La “resistencia a la insulina” se considera generalmente como una condición deletérea asociada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad crítica (Soeters & Soeters, 2012). La sensibilidad/ resistencia a la insulina medidos por el modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), fue un criterio cardiometabólico en 6 de las definiciones (tabla 2) y en un estudio fue el único criterio aceptado para definir la MHO (Kimokoti et al., 2015).

De igual manera, otro resultado observado fue que no se tuvo el mismo punto de corte para HOMA-IR, y dependiendo del estudio el valor oscilaba entre $\leq 1,95$ a <5.1 . La glicemia en ayunas se tuvo en cuenta en 12 artículos, y el punto de corte siempre fue muy similar en todos, cabe resaltar que 2 artículos que midieron el HOMA-IR no tuvieron en cuenta la glicemia.

6.1.4 Otros

Además de los mencionados anteriormente, existieron otros criterios utilizados por algunos estudios como fue la inflamación medido por la proteína C reactiva (Doumatey et al., 2016), y el producto de acumulación de lípidos (PAL) que se tuvo en cuenta en un artículo (Tabla 2), que junto a la ausencia de hipertensión arterial fueron los parámetros establecidos para decidir si el individuo tenía o no MHO (Lwow et al., 2016).

6.1.5 Cantidad de criterios aceptados

Otra variación entre las definiciones encontradas es la cantidad de parámetros cardiometabólicos aceptados para la salud metabólica, por ejemplo, aquellos artículos que utilizaron los factores de riesgo del síndrome metabólico, 8 artículos clasificaban la MHO como tener ausencia de cualquier componente del síndrome metabólico y 3 artículos tuvieron en cuenta la combinaciones de los parámetros del síndrome metabólico junto con la ausencia de resistencia a la insulina dado por el HOMA-IR

Tabla 1. Definiciones de la obesidad metabólicamente sana y su prevalencia según el estudio.

Referencia	Pais / continente	Tipo de estudio	Tipo de participantes	Clasificación de obesidad según IMC	Definición de MHO	Prevalencia de MHO entre las personas con obesidad evaluados
(Telle-Hansen et al., 2020)	Noruega	Transversal analítico	Hombres y mujeres (18-70 años) con obesidad (índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg / m}^2$) o peso normal (NW) (IMC $\leq 25 \text{ kg / m}^2$)	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Ser clasificado con obesidad y cumplir al menos tres de los cinco criterios cardiometabólicos	45%
(Hjelmgren et al., 2020)	Suecia	Longitudinal	639 mujeres con una edad media fue de 64,5 años	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Tener IMC $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ y tener ≤ 2 alteraciones cardiometabólicas	36,30%
(Remor et al., 2019)	Sudamerica	Transversal	340 niños y niñas adolescentes con sobrepeso entre 10 y 18 años, sudamericanos	IMC ≥ 30 o IMC/Edad > 3DS	Tener obesidad y ausencia de cualquier componente del síndrome metabólico y ausencia de resistencia a la insulina.	49,4% Criterios SM y 55,9% según RI
(Chiheb et al., 2016)	Francia	Transversal	1159 pacientes obesos (índice de masa corporal $38,4 \pm 6,3 \text{ kg / m}^2$),	IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Presentar obesidad y no presentar ninguno de los criterios de síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes (FDI), excluyendo circunferencia de la cintura.	17,40%
(De Lorenzo et al., 2017)	Brasil	Tranversal	5563 pacientes hombres y mujeres individuos sin enfermedad coronaria conocida sometidos a tomografía computarizada por emisión de fotón único (MPS) de perfusión miocárdica participaron en el estudio, de los cuales, 1483 (26,6 %) eran obesos, de los cuales 999 (67,3%) eran de clase I, 315 (21,2%) de clase II y 169 (11,4%) de clase III	(IMC) $\geq 30 \text{ kg / m}^2$	individuos con obesidad que no presentaban: dislipidemia, considerada como antecedentes de hipercolesterolemia, hipotrigliceridemia o HDL bajo, solos o en combinación,; hipertensión sistémica, definida por antecedentes o uso de medicación antihipertensiva; o diabetes, considerada como el antecedente de diabetes con el uso de medicación hipoglucemiante	23,5% (p < 0,001)
(Echouffo-Tcheugui et al., 2018)	-----	Cohorte retrospectivo	4291 hombres y mujeres (52,1%) de edad media 44,7 años; de los cuales 619 estaban categorizadas con obesidad, los participantes habían asistieron al menos a uno de los ciclos de exámenes del Framingham Offspring Study	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Estar clasificado con obesidad y no presentar tres o más de los criterios cardiometabólicos	30%

Referencia	Pais / continente	Tipo de estudio	Tipo de participantes	Clasificación de obesidad según IMC	Definición de MHO	Prevalencia de MHO entre las personas con obesidad evaluados
(Goday et al., 2016)	España	Transversal analítico	70052 hombres y mujeres con obesidad	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	IMC $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ y presentar ≤ 2 criterios cardiometabólicos	55,10%
(Kimokoti et al., 2015)	Estados unidos	Trasversal	4855 Hombres con edad ≥ 45 años, de los cuales 1267 se clasificaron con obesidad	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Presentar obesidad y no tener resistencia a la insulina evaluada por HOMA-IR	20%
(Al-khalidi et al., 2019)	Canada	cohorte	Hombres y mujeres de 20 años o más, donde habian 2931 individuos categorizados con obesidad	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Combinación de obesidad ($\geq 30 \text{ kg / m}^2$) y componente cero del síndrome metabólico (criterios cardiometabólicos)	12,50%
(Kouvari et al., 2019)	Atenas, Grecia	longitudinal prospectivo	2020 participantes hombres (49,8%) y mujeres (50,2%) mayores de 18 años, de los cuales 532 se clasificaron como obesos con evaluación completa de ECV	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	obesidad ($\geq 30 \text{ kg / m}^2$) y ningún criterio cardiometabólico, excluyendo circunferencia de la cintura	20,10%
(Soriquer et al., 2013)	España	Estudio transversal analítico	6482 miembros de las cohortes de Framingham Heart Study Offspring y Generation 3, de los cuales 1285 eran individuos con obesidad	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	IMC $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ y 0 criterios de síndrome metabólico excluyendo la circunferencia de la cintura en combinación con un HOMA-IR bajo	7%
(Ri Byun et al., 2016)	Corea	Estudio transversal	1265 Sujetos obesos con una edad entre 50 y 56 años grupos con edad, sexo e IMC similares	$\geq 25 \text{ kg / m}^2$	IMC $\geq 25 \text{ kg / m}^2$ y no presentar ningún criteriocardimetabólico	21,80%
(Marra et al., 2019)	Brasil	Estudio transversal retrospectivo	418 (51,9% niñas) adolescentes de 10 a 18 años con obesidad	IMC ≥ 30 o IMC/Edad $> 3DS$	Tener obesidad y sin factores de riesgo cardiometabólico según FID	43,10%
					Tener obesidad sin factores cardiometabólicos y sin resistencia a la insulina	12,70%
(Doumatey et al., 2016)	Estados unidos	Cohorte exploratorio	20 mujeres afroamericanas: 10 casos de MHO y 10 individuos metabólicamente anormales con obesidad	$\geq 30 \text{ kg / m}^2$	Obesidad y todas las condiciones cardiometabólicas deben ser reunidas	---
(Lwow et al., 2016)	Polonia	Estudio experimental	345 mujeres posmenopáusicas blancas de 50 a 60 años de edad.	$> 27 \text{ kg / m}^2$	IMC < 27 y el producto de acumulación de lípidos por debajo del punto de corte	11,60%

Tabla 2. Puntos de corte de los parámetros cardiometabólicos evaluados en los artículos.

Referencias	Triglicerios mg/dl	Presión arterial mmHg	HDL mg/dl	LDL mg / dl	C total, mg/dl	Glucosa en ayunas mg/dl	HOMA-IR	Circunferencia de la cintura cm	Otro
(Telle-Hansen et al., 2020)	≤ 150	--	≥ 50	≤ 100	≤ 200	----	≤ 1,95	---	---
(Hjelmgren et al., 2020)	≤ 150	< 130/85	≥ 50	---	----	< 110		<88	----
(Remor et al., 2019)	≤ 150	< 130/85	40 a 50	----	----	<100	≤3,16	---	---
(Chiheb et al., 2016)	≤ 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	----	----	<100	----	----	---
(De Lorenzo et al., 2017)	≤ 150	<140/90	>45 mg/dl	< 110	----	<126	----	----	---
(Echouffo-Tcheugui et al., 2018)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	---	-----	< 100	----	---	---
(Goday et al., 2016)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	----	----	< 100	----	Hombres < 102 ; Mujeres < 88	--
(Kimokoti et al., 2015)	---	----	----	---	----	----	< 3,02	---	----
(Al-khalidi et al., 2019); (Kouvari et al., 2019)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	----	----	<100	----	---	--
(Soriguer et al., 2013)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	---	----	<100	< 5	---	---
(Ri Byun et al., 2016)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	---	--	<100	----	Hombres < 90 ; Mujeres < 85	--
(Marra et al., 2019)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	---	-----	< 100	----	Adolecente hombre < 90 ; Mujer < 86	---
(Marra et al., 2019)	< 150	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	---	-----	< 100	<3.16	Adolecente hombre < 90 ; Mujer < 86	---
(Doumatey et al., 2016)	----	< 130/85	≥ 40 hombre y ≥ 50 mujeres	----	---	≤ 100	≤ 5,1	----	PCR ≤ 0,3 mg / dL
(Lwow et al., 2016)	----	< 130/85	----	----	---	---	----	----	PAL ≤ 29,9

6.2 Prevalencia de MHO

De los 180 artículos revisados 14 eran estudios que evaluaron la prevalencia de la MHO en población con obesidad. Se evidenció una gran variabilidad en la prevalencia de la MHO informada, que iba desde el 7% al 55% (Tabla 1), además se encontró diferentes prevalencias dentro de los mismos estudios, debido a la inclusión o exclusión de criterios de salud metabólica (Remor et al., 2019) (Marra et al., 2019). Otro de los hallazgos encontrados fue que la prevalencia de la MHO tendió a la disminución cuando se tenían más criterios cardiometabólicos o su punto de corte fue menor, es decir cuando se tiene en cuenta la insulina "normal" (dado por la puntuación HOMA-IR) y ausencia de cualquier componente del síndrome metabólico (excluyendo la circunferencia de la cintura), la prevalencia de MHO es menor que el 10%, mientras que al clasificar la MHO como presentar ≤ 3 o ≤ 2 componentes del síndrome metabólico, la mitad o casi la mitad de la población con obesidad eran diagnosticados como MHO.

6.3 Características fisiológico-anatómicas de la obesidad metabólicamente sana

Las características encontradas asociadas a la MHO se observan en la tabla 3. Parece ser que la cantidad de grasa total no es un factor que diferencie la MHO con la obesidad no saludable, sin embargo, la ubicación de la grasa corporal, la capacidad y la funcionalidad del tejido adiposo son al parecer, en gran parte lo que determina la salud metabólica en las personas con obesidad (Smith et al., 2019). Debido a esta relación directa se encontró que la mayoría de los estudios analizaron el papel del tejido adiposo en la salud cardiometabólica.

En cuanto a la composición corporal de los individuos con MHO, el tejido adiposo tiene una distribución uniforme y la grasa total no difiere entre los individuos con obesidad no saludable y la MHO (Teixeira et al., 2015) (Smith et al., 2019), así mismo un artículo mostró que las mujeres con MHO poseen una mayor cantidad de grasa en los miembros inferiores (Appleton et al., 2013). Como se mencionó anteriormente la biología del tejido adiposo es un punto clave en la salud cardiometabólica, la hiperplasia aumentada (Badoud et al., 2015), el poco tamaño de los adipocitos (Phillips, 2017), la vascularización y oxigenación adecuadas son

característica del tejido adiposo en los individuos con MHO (Badoud et al., 2015), así como el comportamiento endocrino normal medido por la secreción de adipocinas (Jung et al., 2017).

Uno de los hallazgos encontrados en 2 artículos, fue que el fenotipo MHO a diferencia de a las personas con obesidad no saludable, tienen menor tejido adiposo visceral (Gonçalves et al., 2016), lo que representa menos tejido adiposo intraabdominal (Smith et al., 2019), además, los adipocitos viscerales de estos individuos no están hipertrofiados y responden adecuadamente al efecto antilipolítico de la insulina (Teixeira et al., 2015) (Badoud et al., 2015). De igual manera en un artículo se encontró que el tejido adiposo visceral de la MHO tiene poca infiltración de macrófagos, que conlleva a menos inflamación (Phillips, 2017).

El tejido adiposo subcutáneo es uno de los aspectos centrales de varios estudios, donde principalmente se ha visto que las personas con MHO tienen una muy buena capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, es decir, mayor cantidad de acumulo de grasa en este tejido, además una gran hiperplasia (Smith et al., 2019) (Jung et al., 2017), sin inflamación, con sensibilidad a la insulina, adecuada vascularización y oxigenación (Phillips, 2017) (Zhou et al., 2020) (Badoud et al., 2015).

La poca rigidez arterial, y la poca hipertrofia del ventrículo izquierdo fue una de las característica de la MHO descrita en diferentes estudios (Lee et al., 2018) (Yuan et al., 2020) (Kavanagh et al., 2017). De la misma manera, 3 estudios evaluaron la actividad física medida por la aptitud cardiorrespiratoria y mostraron que las personas con MHO tienen mayor capacidad ejercicio físico que aquellos con obesidad no saludable (De Lorenzo et al., 2017; Jung et al., 2017; Ortega et al., 2018), sin embargo, se encontró que tenían una menor capacidad que los individuos no obesos (De Lorenzo et al., 2017). Por último, se ha encontró que los MHO se caracterizan por tener una secreción normal de insulina plasmática en ayunas (Smith et al., 2019)

Tabla 3. Características Fisiológico-anatómicas de los individuos con MHO

Parámetro	Hallazgos Fisiológicos- Anatómicos de la MHO	Referencias
Tejido adiposo	Distribución uniformemente	(Teixeira et al., 2015)
	Porcentaje de grasa corporal no es diferente en personas con obesidad no saludable	(Smith et al., 2019)
	Hiperplasia aumentada	(Badoud et al., 2015)
	Mayor cantidad en miembros inferiores	(Smith et al., 2019) (Appleton et al., 2013)
	Sensibilidad a la insulina	(Bervoets & Massa, 2016) (Tsatsoulis & Paschou, 2020)
	Menor tamaño de los adipocitos	(Phillips, 2017)
	secreción normal de adipocinas	(Jung et al., 2017)
	Vascularización adecuada y oxigenación	(Badoud et al., 2015)
Grasa visceral	Poca cantidad($p > 0,001$) y tamaño normal	(Teixeira et al., 2015) (Gonçalves et al., 2016) (Badoud et al., 2015)
	Baja grasa ectópica (bajo almacenamiento de grasa en el hígado y el músculo esquelético)	(Jung et al., 2017) (Phillips, 2017) (Badoud et al., 2015) (Teixeira et al., 2015)
	Menos tejido adiposo intraabdominal que las personas con MUO	(Smith et al., 2019)

	Poca infiltración de macrófagos	(Phillips, 2017)
Grasa subcutánea	Mayor capacidad adipogénica	(Smith et al., 2019)
	Hiperplasia	(Smith et al., 2019) (Jung et al., 2017)
	Sensibilidad a la insulina	(Phillips, 2017)
	Ausencia de inflamación	(Zhou et al., 2020) (Badoud et al., 2015)
	Biogénesis mitocondrial aumentada	(Badoud et al., 2015)
	Adecuada fosforilación oxidativa, la β -oxidación de ácidos grasos	(Badoud et al., 2015)
Utilización de grasas	Cociente respiratorio más bajo	(Pujja et al., 2016)
Cardiovascular	Poca rigidez arterial, y poca hipertrofia del VI	(Lee et al., 2018) (Yuan et al., 2020) (Kavanagh et al., 2017)
	Masa ventricular Izquierda menor hipertrofiada	(Sciacqua et al., 2020)
	Sin alteraciones cerebrovascular	(Chen et al., 2019)
Aptitud cardiorrespiratoria	Mayor que las personas con obesidad no saludable	(De Lorenzo et al., 2017)
	Menor que las personas de peso normal	(De Lorenzo et al., 2017)
Microbiota intestinal	Adecuada calidad y cantidad de microorganismos	(Zhong et al., 2020)
Pancreas	Secreción normal de insulina plasmática en ayunas	(Smith et al., 2019)

6.4 Factores moleculares de la obesidad metabólicamente saludable

Se encontraron distintos factores moleculares relacionados con la inflamación, la genética, el estrés oxidativo y antioxidante, perfil hormonal y metabólico, entre otros, que se han asociado con la MHO y que pueden diferenciar este fenotipo de la obesidad no saludable (Anexo 3). Así mismo, cabe mencionar que algunos de los estudios presentados no mostraban específicamente en qué tejido u órgano se expresan dichos factores y discutieron limitadamente las ventajas o desventajas de estos marcadores.

Los factores moleculares relacionados con la inflamación ligada al tejido adiposo, la adipogénesis del tejido subcutáneo, niveles de ácidos grasos o aminoácidos de cadena ramificada en sangre que presentan en los individuos con MHO en comparación con las personas con obesidad no saludable, fueron hallazgos encontrados en distintos estudios, así mismo un aspecto novedoso fue la asociación entre los niveles de irisina sérica y la MHO. En este sentido, se ha sintetizado los factores protectores y de riesgos claves encontrados, que diferencian la MHO de la obesidad con complicaciones metabólicas, Además algunos factores mencionados se tuvieron en cuenta porque se ha demostrado que juegan un papel importante en la salud cardiometabólica (figura 2).

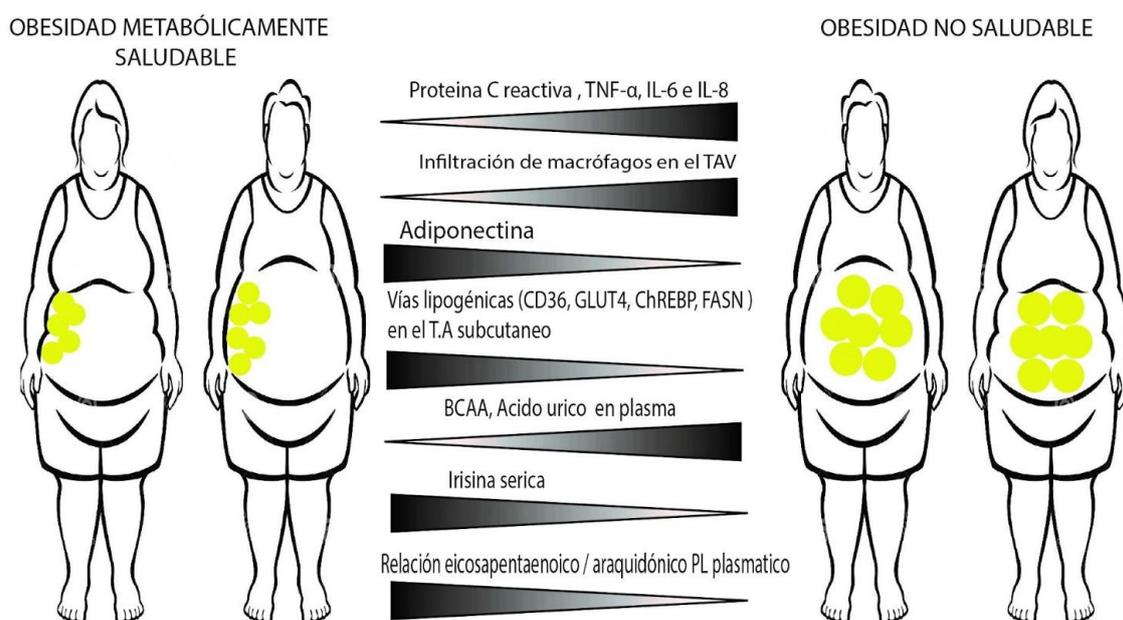


Figura 2. Factores moleculares diferenciales expresados en individuos con obesidad metabólicamente saludable o con obesidad no saludable.

7. Discusión

Esta es la primera revisión de literatura en Colombia que tuvo como propósito describir distintos factores biológicos que caracterizan a las personas con obesidad metabólicamente sana (MHO), desde lo molecular hasta lo anatómico-fisiológico. Los resultados señalan que las personas con MHO se caracterizan por tener un perfil inflamatorio y hormonal favorable, dado por los niveles bajos de adipocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-8), proteína C reactiva, menor infiltración de macrófagos en tejidos adiposos viscerales valores altos de adiponectina, y una relación más alta de ácido eicosapentaenoico / araquidónico. Asimismo, adecuadas concentraciones de irisina sérica. Cabe resaltar que la biología del tejido adiposo puede ser la principal diferencia entre la MHO y la obesidad no saludable.

Varios estudios mostraron que las personas con MHO tienen un tejido adiposo con adecuada funcionalidad, oxigenación y vascularización, que es sensible a la insulina, con poca cantidad de grasa visceral y el tejido adiposo subcutáneo presenta una óptima capacidad de expansión (mayor acumulo de grasa). De igual manera en comparación con los individuos con obesidad no saludable, presentan niveles menores de las lipoproteínas de densidades bajas (VLDL, LDL) y mayores de la lipoproteína de alta densidad (HDL), Es importante mencionar que todas estas características van a depender de cómo se define o clasifica los individuos con MHO.

La obesidad es una condición heterogénea y la distribución, funcionalidad y morfología del tejido adiposo, son una de las particularidades que puede prevenir una alteración metabólica sistémica en el individuo con MHO. Los estudios revisados muestran que el porcentaje (%) de grasa no es diferente entre aquellos personas obesas con complicaciones y las personas con MHO, sin embargo, difieren en la distribución del tejido adiposo, dado que los MHO se caracterizan por presentar menor cantidad de grasa ubicada a nivel de tejido visceral (Teixeira et al., 2015, Gonçalves et al., 2016). El exceso de tejido adiposo visceral según lo reportado en la literatura juega un papel importante en las complicaciones vasculares y metabólicas relacionadas con la obesidad (Candi et al., 2021), debido a que los adipocitos viscerales son más sensibles a la lipólisis estimulada por las hormonas contrarreguladoras de la insulina (Glucagón, Catecolaminas) que los adipocitos subcutáneos, lo que lo que aumenta el flujo de ácidos grasos libres en sangre provocando distintas alteraciones metabólicas (Weiss et al., 2013). En cambio, como se

observó en los resultados se ha descrito que los adipocitos viscerales de la MHO presentaban un estado antilipolítico aparentemente sensible al efecto de la insulina (Badoud et al., 2015). En un estudio con mujeres posmenopáusicas con MHO se observó mayor sensibilidad a la insulina a pesar de tener más grasa corporal total, pero tenían un 50% menos de tejido adiposo visceral que las mujeres posmenopáusicas metabólicamente enfermas (Gonçalves et al., 2016). Estos datos apoyan la idea de que el comienzo no genético de la resistencia a la insulina (RI) en gran parte se debe a la obesidad visceral (García Casilimas et al., 2017) y que la MHO tiene menor riesgo de desarrollar RI.

Teniendo en cuenta lo anterior se sugiere que el aumento de ácidos grasos libres (AGL) en sangre, provocado por la obesidad visceral y el posterior incremento de estos intracelularmente están relacionados con la resistencia a la insulina (Cree-Green et al., 2017), ya que se ha demostrado que los AGL disminuyen la captación y el metabolismo de la glucosa mediada por la insulina en el músculo esquelético o tejido adiposo (Weiss et al., 2013), y como consecuencia causa hiperglicemia, adicionalmente un acúmulo de ácidos grasos intracelulares, generará la activación de la proteína C quinasa (PKC) que fosforila el receptor de insulina produciendo un deterioro de la señalización de la insulina (Weiss et al., 2013). Además, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres en los adipocitos activa el estrés homeostático y la inflamación a través de las citocinas proinflamatorias c-Jun N-terminal quinasa (JNK), el factor nuclear kappa B (NFκB) y otras moléculas que afectan directamente la sensibilidad a la insulina, lo que resulta en resistencia a la insulina (Vukovic et al., 2019). Un estudio realizado en ratones obesos identificó que la infusión de ácidos grasos genera una activación de PKC e inhibe de la señalización de la insulina (Shulman, 2014).

Muchos estudios sugieren que la poca cantidad de grasa visceral que caracteriza a las personas con MHO, posiblemente es dada por la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo o el mayor acumulo de grasa en este tejido. Los resultados indican que el tejido adiposo subcutáneo de los individuos con MHO tienen una adecuada expansión y una mayor capacidad adipogénica que las personas con obesidad no saludable. Previamente se ha demostrado que una de las características diferenciales de la MHO es que en una sobrecarga calórica la reserva grasa se deposita principalmente en el tejido adiposo subcutáneo sensible a la insulina, que es capaz de expandirse (Phillips, 2017), esto hace que la grasa no se deposite en los adipocitos viscerales que tienen un potencial hiperplásico limitado, y por tanto se pueden volver hipertróficos y disfuncionales

(Tsatsoulis & Paschou, 2020). Adicionalmente cuando la grasa no se almacena correctamente en el tejido adiposo, favorece que los lípidos se dirijan hacia otros tejidos donde fisiológicamente no se almacena la grasa como es el caso del músculo esquelético, hígado y corazón (Iacobini et al., 2019) y como consecuencia todas las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad no saludable.

Esta capacidad de almacenar grasa en el tejido adiposo subcutáneo, así como lo muestran los resultados es dada principalmente por la hiperplasia. La evidencia señala que la hiperplasia de los adipocitos es menos probable que genere resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (Badoud et al., 2015). Kusminski y colaboradores demostraron que una capacidad de expansión conservada dada por la hiperplasia de los adipocitos está ligada a tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina a diferencia que la hipertrofia adipocitaria que se asocia a resistencia, puesto que, en el proceso de la pérdida de sensibilidad a insulina se ha demostrado que la hipertrofia de adipocitos per se es un punto clave in vitro e in vivo tanto en condiciones delgadas como obesas (Cotillard et al., 2014). En los resultados de esta investigación se mostró que diferentes estudios afirman que los adipocitos subcutáneos son más pequeños en las personas con MHO que aquellas con obesidad asociada a complicaciones cardiometabólicas (Smith et al., 2019, McLaughlin et al., 2014), y previamente se ha demostrado que los sujetos con adipocitos hipertrofiados tienen una mayor incidencia de niveles elevados de factores proinflamatorios y resistencia a la insulina (Cotillard et al., 2014).

De igual modo, se encontró una mayor expresión de genes involucrados en vías lipogénicas (CD36, GLUT4, ChREBP, FASN) en el tejido adiposo subcutáneo de los individuos con MHO (tabla 3), lo que indica una lipogénesis conservada, que se ha relacionado con una correcta adipogénesis (es decir, la proliferación- diferenciación de preadipocitos) (Smith et al., 2019), y se ha descrito que la salud metabólica de las personas con obesidad puede depender en última instancia de su potencial adipogénico (Candi et al., 2021). Como se observa en los resultados la óptima capacidad adipogénica fue un factor característico de la MHO mencionado en distintos estudios. Desde hace algunos años se ha evidenciado en humanos que una adecuada adipogénesis puede prevenir el desarrollo de la resistencia a la insulina (McLaughlin et al., 2010), por otro lado una adipogénesis defectuosa es una de las características que se asocia a obesidad patológica (McLaughlin et al., 2010). Recientemente un estudio que evaluó las diferencias entre los individuos obesos con y sin diabetes tipo 2 a nivel del transcriptoma, evidencio que la

diferencia en la expresión o atenuación de distintos genes radica principalmente en la adipogénesis (Brovkina et al., 2019). Así mismo se ha sugerido que la disfunción del tejido adiposo puede comenzar con una inadecuada adipogénesis (Iacobini et al., 2019), ya que esta se asocia a una mayor respuesta inflamatoria y resistencia a la insulina de los adipocitos (Almuraikhy et al., 2016). De acuerdo a lo mencionado se demuestra que el tejido adiposo subcutáneo es un lugar seguro para reservar grasa y que la capacidad de expansión de este tejido dada por la hiperplasia y adipogénesis juega un papel central en la salud metabólica de las personas con MHO.

Nuestros hallazgos muestran que la MHO se caracteriza por un grado bajo de inflamación del tejido adiposo, y se ha descrito que también la inflamación del tejido adiposo está estrechamente asociada con un mayor riesgo metabólico (Gonçalves et al., 2016). Distintos estudios han mostrado perfiles inflamatorios favorables en la MHO con concentraciones más bajas de marcadores inflamatorios (Mathew et al., 2016, Samocha-Bonet et al., 2014). La baja inflamación del tejido adiposo podría explicar en parte la sensibilidad a la insulina conservada en este fenotipo. Los resultados indican que los individuos con MHO presentaron niveles normales de PCR y comparados con los individuos con obesidad no saludable también tienen niveles significativamente más bajos de Interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α). En concordancia recientemente se demostró que los individuos con MHO tenían valores más bajos en sangre PCR, TNF - α , IL-6 e inhibidor del activador del plasminógeno - 1 en comparación con sus contrapartes metabólicamente enfermos (Badoud et al., 2015), lo cual es beneficioso dado que se ha evidenciado un aumento en la expresión de la PCR durante enfermedades cardiovasculares (Sproston & Ashworth, 2018), además niveles elevados de IL-6 y TNF- α estimulan la transcripción del gen PCR en hígado (Sproston & Ashworth, 2018, Boras et al., 2014). La PCR también juega un papel activo en el proceso inflamatorio, debido a que se deposita en sitios de inflamación como puede ser el tejido adiposo y causa daño tisular, igualmente la PCR se une a los receptores Fc que se encuentran en las células inmunes y conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias (Sproston & Ashworth, 2018), por tanto los niveles más bajos de estos marcadores son una de las virtudes encontradas en la MHO. Lo expuesto anteriormente se respalda por una revisión sistemática que muestra que al existir una expansión del tejido adiposo en la MHO, se reduce el número de adipocitos hipertróficos que secretan menos factores proinflamatorios ((TNF), IL-6)) (Ghaben & Scherer, 2019)

Adicionalmente, se ha reportado que las células inmunes del tejido adiposo son una causa importante de la inflamación crónica y la resistencia a la insulina asociadas con la obesidad (Smith et al., 2019). En los resultados se encontró que el tejido adiposo de la población con MHO presentó poca infiltración de células inmunes principalmente de macrófagos (tabla 3), posiblemente esto es a causa de la poca cantidad de grasa visceral de estos individuos, ya que la infiltración de células inmunes es más alta en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (Teixeira et al., 2015), igualmente como se mostró en los resultados se ha encontrado una mayor expresión de genes relacionados con la inflamación en el tejido adiposo, en personas obesas con enfermedades que en aquellas con MHO (Kogelman et al., 2016, Badoud et al., 2015). En resumen la mayoría de los estudios muestran que las personas con MHO se caracterizan por exhibir menor inflamación principalmente en el tejido adiposo, sin embargo, algunos estudios han descrito que las personas MHO presentan un nivel de inflamación crónica similar a las personas obesas metabólicamente no sanas (Molli et al., 2017). Posiblemente esto radica en cómo se define la MHO o cuántos factores de riesgo cardiometabólicos se acepten en su clasificación.

Es bien sabido que el tejido adiposo está altamente innervado y vascularizado (Pellegrinelli et al., 2016), (Wronska & Kmiec, 2012) y por ello una vascularización adecuada contribuye a que el tejido adiposo tenga una buena funcionalidad. Por el contrario, una poca vascularización puede generar complicaciones a nivel del tejido adiposo y sistémicas, ya que el tejido adiposo es un componente esencial en el sistema hormonal (Pellegrinelli et al., 2016). Como se observa en los resultados de la literatura se señala que el tejido adiposo de los individuos con MHO está ligado a una adecuada vascularización y oxigenación. De acuerdo a esto, un estudio encontró que la poca perfusión del tejido adiposo se ha relaciona con el desarrollo de placa aterosclerótica, infarto de miocardio y crecimiento tumoral (Boras et al., 2014).

Esta buena vascularización que tiene el tejido adiposo en las personas con MHO, se debe en parte a la poca cantidad de grasa visceral, dado que se ha sugerido que el aumento del tejido adiposo visceral en la obesidad conlleva a una hipertrofia de los adipocitos e inadecuada vascularización, lo que provoca hipoxia, infiltración de macrófagos e inflamación (Teixeira et al., 2015), así mismo una óptima vascularización se ha correlacionado con biogénesis mitocondrial y buen metabolismo intracelular (Cree-Green et al., 2017) en concordancia, a nivel metabólico un estudio seleccionado mostró

que los personas con MHO se caracterizan por tener una adecuada fosforilación oxidativa y β -oxidación de ácidos grasos (Badoud et al., 2015) (Tabla), seguramente esto es debido a la óptima función mitocondrial y oxigenación tisular, ya que la beta oxidación y la fosforilación oxidativa son procesos desarrollados en la mitocondria y el aceptor final de electrones de la fosforilación oxidativa es el oxígeno. Adicionalmente la disminución de la oxidación y aclaramiento de ácidos grasos puede producir un aumento de lípidos intramiocelulares, diacilglicerol y especies reactivas de oxígeno que generan una disminución en la sensibilidad de la insulina hasta causar resistencia a la insulina (Cree-Green et al., 2017). Se ha demostrado que la disfunción mitocondrial adquirida es un factor predisponente importante para la acumulación de lípidos en tejidos viscerales y la resistencia a la insulina (Shulman, 2014) características relacionadas con la obesidad no saludable (Tabla 3). Estos datos demuestran que la vascularización y oxigenación adecuadas principalmente en el tejido adiposo de las personas con MHO se asocia a una buena función mitocondrial que promueve una menor acumulación de lípidos y sensibilidad a la insulina.

Otro aspecto novedoso encontrado a destacar fueron niveles adecuados de la irisina sérica en las personas con MHO (Figura 2), ya que principalmente, se ha evidenciado la expresión de la irisina durante el entrenamiento físico (Timmons et al., 2012). La irisina es denominada una mioquina y se ha determinado que su secreción es dependiente del ejercicio (Trujillo et al., 2016). En un estudio concluyeron que los niveles bajos de irisina en sangre puede desempeñar un papel importante en la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (Yan et al., 2014). Se ha propuesto que los beneficios en la salud se deben a que la irisina estimula la expresión de UCP1 en los adipocitos subcutáneos y, por lo tanto, promueve aumentos sustanciales del consumo de oxígeno (Timmons et al.2012), lo cual se relaciona con lo mencionado anteriormente donde se encontró que existe una mayor oxigenación y consumo oxígeno del tejido adiposo de los individuos con MHO. Adicionalmente existe evidencia de que la irisina impulsa la conversión del tejido adiposo blanco al tejido adiposo pardo (Choi et al., 2013), lo que podría dar a entender que posiblemente exista mayor grasa parda en las personas con el fenotipo MHO que aquellas con obesidad no saludable. Distintos estudios han mostrado que la termogénesis que genera la grasa parda se debe a la UCP1 cuya expresión está regulada por varios factores como PPAR γ y PGC1 α (Trujillo et al., 2016). En consecuencia, es probable que la irisina sérica sea un indicador de salud metabólica en la MHO.

Uno de los problemas identificados a la hora de caracterizar a los individuos con MHO fue la variabilidad en la definición que manejaban los artículos, de hecho, actualmente no existen criterios universalmente aceptados para identificar la MHO (Iacobini et al., 2019), en consecuencia, se encontraron 16 definiciones diferentes. Una de las grandes falencias observadas, es que algunas de las definiciones aceptaban alteraciones cardiometabólicas ya que clasificaban dentro del fenotipo MHO a individuos que tenían ≤ 2 o hasta 3 de los cinco componentes del síndrome metabólico, lo cual puede ser contradictorio a la misma definición de salud, puesto que dentro de la definición de la OMS se menciona la ausencia de afecciones o enfermedades, por lo tanto hay individuos clasificados con MHO que clínicamente no son necesariamente sanos. Un estudio mostró que el 30% de los sujetos obesos definidos por IMC clasificados como MHO de acuerdo con la glucosa plasmática en ayunas exhibieron una tolerancia a la glucosa alterada o incluso diabetes tipo 2 cuando se sometieron a una prueba de tolerancia a la glucosa oral (Iacobini et al., 2019), asimismo se ha encontrado en diferentes estudios a personas con obesidad consideradas metabólicamente sanas, que presentan diabetes o antecedentes de enfermedad cardiovascular porque no tienen las suficientes anomalías metabólicas para considerarse enfermas(Smith et al., 2019; Echouffo-Tcheugui et al., 2018). Lo anterior se corrobora con los resultados obtenidos, dado que se observó que la prevalencia de la MHO disminuye, cuando en su clasificación los individuos deben tener ausencia de cualquier componente del síndrome metabólico y/o ausencia de otro parámetro adicional como la resistencia a la insulina (RI) o inflamación.

Teniendo en cuenta lo anterior, según los resultados recopilados en esta revisión de literatura y dada la necesidad de tener unos criterios cardiometabólicos que logren caracterizar la MHO, y que en realidad discriminen aquellas personas con anomalías o riesgos de enfermedad, se propone tener en cuenta en la un perfil lipídico en sangre favorable, basado en TG < 150 mg / dL, HDL > 40 mg / dL en hombres o > 50 mg / dL en mujeres), ausencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR < 3), en vista que los resultados mostraron mayor sensibilidad cuando se utilizó este parámetro. Así mismo presión arterial normal (120/80 mm Hg) y ausencia de inflamación, dado que se ha comprobado que pacientes con obesidad sin trastornos metabólicos, que tienen normotensión y sensibilidad normal a la insulina presentan una activación hormonal e inflamatoria menos expresada del tejido adiposo (Shulkina et al., 2019). En el Healthy Obese Project, se evaluaron los datos de más de 163.000 individuos en diez estudios de cohortes poblacionales de diferentes países de Europa y concluyeron que los individuos con obesidad que tengan

una buena salud cardiometabólica deben tener una presión arterial menor 130/ 85 mm Hg, una glicemia en ayunas menor o igual 110 mg / dL, el HDL mayor a 40 mg / dL en hombres o mayor a 50 mg / dL en mujeres , TG> 150 mg / dL y sin ninguna enfermedad cardiovascular (Tsatsoulis & Paschou, 2020). En cuanto a la glicemia así haya sido un criterio utilizado en varias de las definiciones encontradas, no se considera un parámetro fundamental debido a que unas de las adaptaciones fisiológicas a la resistencia a la insulina antes del desarrollo de la diabetes tipo 2, es la euglicemia dado por el aumento compensatorio de la insulina plasmática (S. H. Jung et al., 2018).

Finalmente es claro que existe una heterogeneidad en la obesidad, y que actualmente la clasificación de la obesidad solamente por IMC no proporciona información acertada sobre el estado de salud principalmente a nivel clínico (Smith et al., 2019), puesto que el IMC no distingue entre tejido graso y magro ni proporcionar información sobre la distribución de la grasa corporal. Además, existe evidencia de que los hábitos de estilo de vida podrían explicar en parte la heterogeneidad de la obesidad y que probablemente adquirir determinadas condiciones de estilo de vida se pueda lograr una transición de una obesidad no saludable a la MHO (Iacobini et al., 2019). Un estudio mostró que las personas con obesidad al adquirir 4 hábitos de estilo de vida como realizar actividad física más de 12 veces al mes, no fumar, consumir cinco o más porciones de frutas y verduras al día y beber alcohol con moderación disminuye el riesgo de muerte casi igual que aquellos con peso normal (Matheson et al., 2012). Adicionalmente la evidencia sugiere el consumo de ácidos grasos omega 3 son prometedores independientemente de efectos antiinflamatorios (Stella et al., 2018) . Recientemente se demostró que una de las diferencias entre los hábitos de estilo de vida modificable entre la MHO y la obesidad no saludable era la duración y calidad del sueño (Koren & Taveras, 2018). Estos datos sugieren que el estilo de vida podría contribuir a conservar o mejorar la salud cardiometabólica de los individuos con obesidad. Sin embargo, muy pocos estudios hasta la fecha han investigado las diferencias importantes en los factores del estilo de vida entre MHO y obesidad sin complicaciones o si es posible generar la transición a MHO por lo tanto sería de gran utilidad que investigaciones futuras indaguen si al adquirir determinadas condiciones de estilo de vida existe la posibilidad de que aquellas personas con obesidad patológica lleguen a presentar característica de salud como los MHO.

8. Conclusiones

La funcionalidad, distribución y morfología del tejido adiposo tiene un gran influencia en la salud metabólica del individuo con obesidad. Las personas con MHO tienen menor cantidad de grasa ubicada en tejidos viscerales, adecuada vascularización y oxigenación en el tejido adiposo, con gran capacidad de expansión y sensible a la insulina del tejido adiposo subcutáneo. Adicionalmente niveles más bajos de marcadores inflamatorios, ácidos grasos libres en sangre que sus contrapartes con obesidad metabólicamente no saludable.

Los adecuados niveles de irisina sérica puede ser un marcador de salud metabólica en las personas con obesidad y sería útil que se midiera en estos pacientes a nivel clínico cuando se tiene la posibilidad de aplicar la técnica ELISA.

El fenotipo MHO en realidad es aquel presenta un perfil lípido saludable, con presión arterial normal, sensibilidad a la insulina y ausencia de inflamación y se hace necesario evaluar estos marcadores en la práctica clínica para distinguir los tipos de obesidad.

La adquisición de hábitos de estilo de vida saludable, posiblemente podría ayudar a una transición de la obesidad no saludable a la MHO.

9. Recomendaciones

Existe evidencia de la existencia de individuos con MHO. Para investigaciones futuras se hace necesario una definición clara. Adicionalmente el estudio de individuos con este fenotipo representa una gran oportunidad para identificar nuevas formas de abordar al paciente con obesidad. Futuros estudios deben evaluar controladamente las variables de alimentación que podrían generar un transición de la obesidad no saludable a la MHO e identificar las variables que pueden aumentar la irisina en sangre, como el ejercicio físico además que determinen la viabilidad de tomar sus niveles en la práctica clínica.

10. Referencias

- Ahl, S., Guenther, M., Zhao, S., James, R., Marks, J., Szabo, A., & Kidambi, S. (2015). Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(11), 4172–4180. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2765>
- Al-khalidi, B., Kimball, S. M., Kuk, J. L., & Ardern, C. I. (2019). Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clinical Nutrition*, 38(2), 820–828. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.025>
- Almuraikhy, S., Kafienah, W., Bashah, M., Diboun, I., Jaganjac, M., Al-Khelaifi, F., Abdesselem, H., Mazloum, N. A., Alsayrafi, M., Mohamed-Ali, V., & Elrayess, M. A. (2016). Interleukin-6 induces impairment in human subcutaneous adipogenesis in obesity-associated insulin resistance. *Diabetologia*, 59(11), 2406–2416. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4031-3>
- Appleton, S. L., Seaborn, C. J., Visvanathan, R., Hill, C. L., Gill, T. K., Taylor, A. W., & Adams, R. J. (2013). Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: A cohort study. *Diabetes Care*, 36(8), 2388–2394. <https://doi.org/10.2337/dc12-1971>
- Badoud, F., Perreault, M., Zulyniak, M. A., & Mutch, D. M. (2015). Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB Journal*, 29(3), 748–758. <https://doi.org/10.1096/fj.14-263913>
- Bervoets, L., & Massa, G. (2016). Classification and clinical characterization of metabolically “healthy” obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(5), 553–560. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0395>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boras, E., Slevin, M., Alexander, M. Y., Aljohi, A., Gilmore, W., Ashworth, J., Krupinski, J., Potempa, L. A., Al Abdulkareem, I., Elobeid, A., & Matou-Nasri, S. (2014). Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*, 69(2), 165–179. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.027>
- Brovkina, O., Nikitin, A., Khodyrev, D., Shestakova, E., Sklyanik, I., Panevina, A., Stafeev, I., Menshikov, M., Kobelyatskaya, A., Yurasov, A., Fedenko, V., Yashkov, Y., & Shestakova, M. (2019). Role of MicroRNAs in the Regulation of Subcutaneous White Adipose Tissue in Individuals With Obesity and Without Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 10(December), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00840>

- Candi, E., Campanelli, M., Sica, G., Schinzari, F., Rovella, V., Di Daniele, N., Melino, J., & Tesauro, M. (2021). Differences in the vascular and metabolic profiles between metabolically healthy and unhealthy obesity. *Endocrine and Metabolic Science*, 2(December 2020), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100077>
- Chen, X., Gui, G., Ji, W., Xue, Q., Wang, C., & Li, H. (2019). The relationship between obesity subtypes based on BMI and cardio-cerebrovascular disease. *Hypertension Research*, 42(6), 912–919. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0184-4>
- Chiheb, S., Cosson, E., Banu, I., Hamo-Tchatchouang, E., Cussac-Pillegand, C., Nguyen, M. T., & Valensi, P. (2016). Are Obese Individuals with no Feature of Metabolic Syndrome but Increased Waist Circumference Really Healthy? A Cross Sectional Study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 124(7), 410–416. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569264>
- Choi, Y. K., Kim, M. K., Bae, K. H., Seo, H. A., Jeong, J. Y., Lee, W. K., Kim, J. G., Lee, I. K., & Park, K. G. (2013). Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 100(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.007>
- Cotillard, A., Poitou, C., Torcivia, A., Bouillot, J. L., Dietrich, A., Klöting, N., Grégoire, C., Lolmede, K., Blüher, M., & Clément, K. (2014). Adipocyte size threshold matters: Link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), 1466–1470. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1074>
- Cree-Green, M., Gupta, A., Coe, G. V., Baumgartner, A. D., Pyle, L., Reusch, J. E. B., Brown, M. S., Newcomer, B. R., & Nadeau, K. J. (2017). Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to serum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(1), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.014>
- De Lorenzo, A., Glerian, L., Amaral, A. C., Reis, T. B., & Lima, R. S. L. (2017). “Metabolically healthy” obesity: Prevalence, clinical features and association with myocardial ischaemia. *Obesity Research and Clinical Practice*, 11(3), 315–323. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.08.009>
- Denis, G. V., & Obin, M. S. (2013). “Metabolically healthy obesity”: Origins and implications. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(1), 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.004>
- Doumatey, A. P., Zhou, J., Zhou, M., Prieto, D. R., Rotimi, C. N., & Adeyemo, A. (2016). Proinflammatory and lipid biomarkers mediate metabolically healthy obesity: A proteomics study. *Obesity*, 24(6), 1257–1265. <https://doi.org/10.1002/oby.21482>
- Echouffo-Tcheugui, J. B., Short, M. I., Xanthakis, V., Field, P., Sponholtz, T. R., Larson, M. G., & Vasan, R. S. (2018). Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(3), 738–752. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01321>

- Ghaben, A. L., & Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 242–258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Goday, A., Calvo, E., Vázquez, L. A., Caveda, E., Margallo, T., Catalina-Romero, C., & Reviriego, J. (2016). Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health*, 16, 248. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2921-4>
- Gonçalves, C. G., Glade, M. J., & Meguid, M. M. (2016). Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*, 32(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.07.010>
- Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. (2017). *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614362>
- Hjelmgren, O., Gummesson, A., Bergström, G., & Schmidt, C. (2020). Beta-Cell function, self-rated health, and lifestyle habits in 64-Year-Old Swedish women with metabolically healthy obesity phenotype. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, 29(1), 39–46. <https://doi.org/10.7570/jomes19078>
- Hong, H. C., Lee, J. S., Choi, H. Y., Yang, S. J., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Choi, D. S., & Choi, K. M. (2013). Liver enzymes and vitamin D levels in metabolically healthy but obese individuals: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(9), 1305–1312. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.002>
- Huang, L. O., Loos, R. J. F., & Kilpeläinen, T. O. (2018). Evidence of genetic predisposition for metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight. *Physiological Genomics*, 50(3), 169–178. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00044.2017>
- Iacobini, C., Pugliese, G., Blasetti Fantauzzi, C., Federici, M., & Menini, S. (2019). Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>
- Jung, C. H., Lee, W. J., & Song, K. (2017). How Is Mho Currently Defined? *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(4), 611–621.
- Jung, S. H., Jung, C. H., Reaven, G. M., & Kim, S. H. (2018). Adapting to insulin resistance in obesity: role of insulin secretion and clearance. *Diabetologia*, 61(3), 681–687. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4511-0>
- Kavanagh, K., Davis, A. T., Peters, D. E., LeGrand, A. C., Bharadwaj, M. S., & Molina, A. J. A. (2017). Regulators of mitochondrial quality control differ in subcutaneous fat of metabolically healthy and unhealthy obese monkeys. *Obesity*, 25(4), 689–696. <https://doi.org/10.1002/oby.21762>
- Khader, Y.H. Khang, J. Khubchandani, et al. GBD (2017) obesity collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 13- 27,

- Kimokoti, R. W., Judd, S. E., Shikany, J. M., & Newby, P. K. (2015). Metabolically healthy obesity is not associated with food intake in white or black men. *Journal of Nutrition*, *145*(11), 2551–2561. <https://doi.org/10.3945/jn.115.221283>
- King, S. E., & Skinner, M. K. (2020). Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity Susceptibility. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *31*(7), 478–494. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.009>
- Kogelman, L. J. A., Fu, J., Franke, L., Greve, J. W., Hofker, M., Rensen, S. S., & Kadarmideen, H. N. (2016). Inter-tissue gene co-expression networks between metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *PLoS ONE*, *11*(12), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167519>
- Koren, D., & Taveras, E. M. (2018). Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *84*, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.04.001>
- Kouvari, M., Panagiotakos, D. B., Yannakoulia, M., Georgousopoulou, E., Critselis, E., Chrysohoou, C., Tousoulis, D., & Pitsavos, C. (2019). Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *93*, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.003>
- Kusminski, C. M., Holland, W. L., Sun, K., Park, J., Spurgin, S. B., Lin, Y., Askew, G. R., Simcox, J. A., McClain, D. A., Li, C., & Scherer, P. E. (2012). MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nature Medicine*, *18*(10), 1539–1551. <https://doi.org/10.1038/nm.2899>
- Lee, H. J., Kim, H. L., Chung, J., Lim, W. H., Seo, J. Bin, Kim, S. H., Zo, J. H., & Kim, M. A. (2018). Interaction of Metabolic Health and Obesity on Subclinical Target Organ Damage. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *16*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0078>
- Luz María Trujillo, G., Daniela García, L., & Astrid Von Oetinger, G. (2016). Actualizaciones sobre “Irisina”: La nueva mioquina. *Revista Chilena de Nutricion*, *43*(3), 308–314. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012>
- Lwow, F., Jedrzejuk, D., Milewicz, A., & Szmigiero, L. (2016). Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Experimental Gerontology*, *82*, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.06.007>
- Marra, N. F., Bechere Fernandes, M. T., de Melo, M. E., da Cruz, R. M., & Tess, B. H. (2019). Fasting insulin resistance affects the prevalence of metabolically healthy obesity in Brazilian adolescents. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *108*(7), 1295–1302. <https://doi.org/10.1111/apa.14684>
- Matheson, E. M., King, D. E., & Everett, C. J. (2012). Healthy lifestyle habits and mortality in overweight and obese individuals. *Journal of the American Board of Family Medicine*, *25*(1), 9–15. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.01.110164>

- Mathew, H., Farr, O. M., & Mantzoros, C. S. (2016). Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(1), 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.019>
- McLaughlin, T., Deng, A., Yee, G., Lamendola, C., Reaven, G., Tsao, P. S., Cushman, S. W., & Sherman, A. (2010). Inflammation in subcutaneous adipose tissue: Relationship to adipose cell size. *Diabetologia*, 53(2), 369–377. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1496-3>
- McLaughlin, T., Lamendola, C., Coghlan, N., Liu, T. C., Lerner, K., Sherman, A., & Cushman, S. W. (2014). Subcutaneous adipose cell size and distribution: Relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity*, 22(3), 673–680. <https://doi.org/10.1002/oby.20209>
- Mirzababaei, A., Mirzaei, K., Khorrami-nezhad, L., Maghbooli, Z., & Keshavarz, S. A. (2017). Metabolically healthy/unhealthy components may modify bone mineral density in obese people. *Archives of Osteoporosis*, 12(1). <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0381-9>
- Molli, A. E. I., Steinhardt, A. P., López, A. P., González, C. D., Vilariño, J., Frechtel, G. D., & Cerrone, G. E. (2017). Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS ONE*, 12(12), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190528>
- Pellegrinelli, V., Carobbio, S., & Vidal-Puig, A. (2016). Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*, 59(6), 1075–1088. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3933-4>
- Phillips, C. M. (2017). Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1391(1), 85–100. <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
- Pujia, A., Gazzaruso, C., Ferro, Y., Mazza, E., Maurotti, S., Russo, C., Lazzaro, V., Romeo, S., & Montalcini, T. (2016). Individuals with metabolically healthy overweight/obesity have higher fat utilization than metabolically unhealthy individuals. *Nutrients*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu8010002>
- Remor, J. M., Lopes, W. A., Locateli, J. C., Oliveira, R. P., Simões, C. F., Barrero, C. A. L., & Nardo, N. (2019). Prevalence of metabolically healthy obese phenotype and associated factors in South American overweight adolescents: A cross-sectional study. *Nutrition*, 60, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.017>
- Rey-Lopez, L.F. de Rezende, M. Pastor-Valero, B.H. Tess (2014), The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used *Obes Rev*, 15 (10) , pp. 781-790
- Ri Byun, A., Kwon, S., Lee, S. W., Shim, K. W., & Lee, H. S. (2016). Metabolic health is more closely associated with prevalence of cardiovascular diseases or stroke than obesity A cross-sectional study in Korean populations. *Medicine (United States)*, 95(24), 1–5. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003902>

- Samocha-Bonet, D., Dixit, V. D., Kahn, C. R., Leibel, R. L., Lin, X., Nieuwdorp, M., Pietiläinen, K. H., Rabasa-Lhoret, R., Roden, M., Scherer, P. E., Klein, S., & Ravussin, E. (2014). Metabolically healthy and unhealthy obese - The 2013 stock conference report. *Obesity Reviews*, *15*(9), 697–708. <https://doi.org/10.1111/obr.12199>
- Sciacqua, A., Cimellaro, A., Mancuso, L., Miceli, S., Cassano, V., Perticone, M., Fiorentino, T. V., Andreozzi, F., Succurro, E., Sesti, G., & Perticone, F. (2020). Different patterns of left ventricular hypertrophy in metabolically healthy and insulin-resistant obese subjects. *Nutrients*, *12*(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu12020412>
- Seo, M. H., Lee, W. Y., Kim, S. S., Kang, J. H., Kang, J. H., Kim, K. K., Kim, B. Y., Kim, Y. H., Kim, W. J., Kim, E. M., Kim, H. S., Shin, Y. A., Shin, H. J., Lee, K. R., Lee, K. Y., Lee, S. Y., Lee, S. K., Lee, J. H., Lee, C. B., ... Yoo, S. J. (2019). 2018 Korean society for the study of obesity guideline for the management of obesity in Korea. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, *28*(1), 40–45. <https://doi.org/10.7570/JOMES.2019.28.1.40>
- Shulkina, S. G., Smirnova, E. N., Yudin, M. I., Osadchuk, M. A., & Trushin, M. V. (2019). Adipocytokines in metabolically healthy obesity. *Italian Journal of Medicine*, *13*(3), 169–175. <https://doi.org/10.4081/ijm.2019.1075>
- Shulman, G. I. (2014). Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *New England Journal of Medicine*, *371*(12), 1131–1141. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011035>
- Slagter, S. N., Corpeleijn, E., Van Der Klauw, M. M., Sijtsma, A., Swart-Busscher, L. G., Perenboom, C. W. M., De Vries, J. H. M., Feskens, E. J. M., Wolffenbuttel, B. H. R., Kromhout, D., & Van Vliet-Ostaptchouk, J. V. (2018). Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: The Dutch Lifelines cohort study. *Nutrition Journal*, *17*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0319-0>
- Smith, G. I., Mittendorfer, B., & Klein, S. (2019). Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies. *Journal of Clinical Investigation*, *129*(10), 3978–3989. <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
- Soeters, M. R., & Soeters, P. B. (2012). The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clinical Nutrition*, *31*(6), 1002–1007. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.011>
- Soriguer, F., Gutiérrez-Repiso, C., Rubio-Martín, E., García-Fuentes, E., Almaraz, M. C., Colomo, N., De Antonio, I. E., De Adana, M. S. R., Chaves, F. J., Morcillo, S., Valdés, S., & Rojo-Martínez, G. (2013). Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective pizarra study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(6), 2318–2325. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, *9*(APR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

- Stefan, N., Häring, H.-U., & Schulze, M. B. (2018). Metabolically healthy obesity: the lowhanging fruit in obesity treatment? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 249–258. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30292-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30292-9)
- Stella, A. B., Cappellari, G. G., Barazzoni, R., & Zanetti, M. (2018). Update on the impact of omega 3 fatty acids on inflammation, insulin resistance and sarcopenia: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010218>
- Suárez-Cuenca, J. A., Carvajal-Aguilera, K. G., Camacho-Castillo, L. C., Ruíz-Dangú, D. G., Romero-Hernández, C. B., De La Vega-Moreno, K., Pérez-Cabeza De Vaca, R., FelipeGaytán, O., Montoya-Ramírez, J., Salamanca-García, M., & Mondragón-Terán, P. (2020). AKT and AMPK signaling pathways in adipose tissue from patients with metabolic unhealthy obesity. *Metabolism*, 104, 154119. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.12.065>
- Teixeira, T. F. S., Alves, R. D. M., Moreira, A. P. B., & Peluzio, M. do C. G. (2015). Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. *Nutrition Reviews*, 73(3), 175–190. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu007>
- Telle-Hansen, V. H., Christensen, J. J., Formo, G. A., Holven, K. B., & Ulven, S. M. (2020). A comprehensive metabolic profiling of the metabolically healthy obesity phenotype. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01273-z>
- Timmons, J. A., Baar, K., Davidsen, P. K., & Atherton, P. J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488(7413), 8–10. <https://doi.org/10.1038/nature11364>
- Tsatsoulis, A., & Paschou, S. A. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*, 9(2), 109–120. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
- Vasan, S. K., & Karpe, F. (2016). Adipose tissue: Fat, yet fit. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(7), 375–376. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.77>
- Velho, S., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Marques-Vidal, P. (2010). Metabolically healthy obesity: Different prevalences using different criteria. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(10), 1043–1051. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.114>
- Vukovic, R., Dos Santos, T. J., Ybarra, M., & Atar, M. (2019). Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 10(December), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865>
- Weiss, R., Bremer, A. A., & Lustig, R. H. (2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 123–140. <https://doi.org/10.1111/nyas.12030>
- Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*, 205(2), 194–208. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>

- Yan, B., Shi, X., Zhang, H., Pan, L., Ma, Z., Liu, S., Liu, Y., Li, X., Yang, S., & Li, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese chinese adults. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094235>
- Yuan, Y., Mu, J. J., Chu, C., Zheng, W. L., Wang, Y., Hu, J. W., Ma, Q., Yan, Y., Liao, Y. Y., & Chen, C. (2020). Effect of metabolically healthy obesity on the development of arterial stiffness: A prospective cohort study. *Nutrition and Metabolism*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00474-8>
- Zhong, X., Harrington, J. M., Millar, S. R., Perry, I. J., O'toole, P. W., & Phillips, C. M. (2020). Gut microbiota associations with metabolic health and obesity status in older adults. *Nutrients*, 12(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12082364>
- Zhou, Q., Fu, Z., Gong, Y., Seshachalam, V. P., Li, J., Ma, Y., Liang, H., Guan, W., Lin, S., Ghosh, S., Sun, L., & Zhou, H. (2020). Metabolic Health Status Contributes to Transcriptome Alternation in Human Visceral Adipose Tissue During Obesity. *Obesity*, 28(11), 2153–2162. <https://doi.org/10.1002/oby.22950>

1. Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda principal

TITLE-ABS-KEY (metabolically AND healthy AND obesity) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Metabolism") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Metabolically Healthy Obese") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Metabolically Healthy Obesity") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Physiology")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Insulin") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Biological Marker") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Adipose Tissue") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Abdominal Obesity") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Body Fat") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Metabolic Health"))

Filtros

Excluir: reseña, capítulo de libro, artículo de conferencia, erratas.

Anexo 2. Características de algunos de los estudios evaluados en la revisión de literatura

Autores	Título	Año	Objetivo	Variables	Resultados/Conclusiones
De Lorenzo A., Glerian L., Amaral AC, Reis TB, Lima RSL	Obesidad “metabólicamente sana”: prevalencia, características clínicas y asociación con isquemia miocárdica	2017	Evaluar la prevalencia de los fenotipos de obesidad “metabólicamente sanos” (MH) o “metabólicamente no saludables” (MU) y su asociación con la aptitud cardiorrespiratoria y la isquemia miocárdica inducible .	Prevalencia	23,5% de la obesidad (p < 0,001).
				Aptitud cardiorrespiratoria	Pacientes obesos con HM eran menos capaces de hacer ejercicio y tenían menor capacidad de ejercicio que los pacientes no obesos.
				Isquemia miocárdica inducible	Sin diferencia significativa
		2020		perfil de lipoproteínas MHO	concentración significativamente mayor de VLDL, IDL y L-LDL, ApoB, TG y PL

Telle-Hansen VH, Christensen JJ, Formo GA, Holven KB, Ulven SM	Un perfil metabólico completo del fenotipo de obesidad metabólicamente saludable		Aumentar la comprensión de las alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad saludable y no saludable.	Aminoácidos	(BCAA) isoleucina, leucina y valina fueron significativamente más altas en individuos con MUO en comparación con MHO
				Biomarcadores	proteína C reactiva (PCR) fue más baja en el límite, en los individuos no obesos en comparación MHO
				Perfil de ácidos grasos en plasma	MUO tenía niveles significativamente más bajos de ácidos grasos poliinsaturados totales (PUFA) y 18: 2n6 y niveles más altos de ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA), 16: 1, 18: 1c9 y 18: 1c11 que MHO.
				Actividad esteroil-CoA desaturasa estimada	No fue diferente

<p>Naja F., Itani L., Nasrallah MP, Chami H., Tamim H., Nasreddine L.</p>	<p>Un patrón de estilo de vida saludable se asocia con un fenotipo metabólicamente saludable en adultos con sobrepeso y obesidad: un estudio transversal</p>	<p>2020</p>	<p>identificar patrones de estilo de vida en una muestra de adultos libaneses e investigar su asociación con el sobrepeso y la obesidad metabólicamente saludables (MHOv / O).</p>	<p>Estilo de vida</p>	<p>patrón de estilo de vida saludable tenían mayores probabilidades de MHO</p>
<p>Shulkina SG, Smirnova EN, Yudin MI, Osadchuk MA, Trushin MV</p>	<p>Adipocitocinas en obesidad metabólicamente sana</p>	<p>2019</p>	<p>Estudiar la relación entre adipocinas, marcadores de inflamación subclínica y disfunción endotelial en pacientes con obesidad metabólica sana (MHO).</p>	<p>Parametros bioquimicos MHO vs No obeso sano</p>	<p>MHO, independientemente del índice HOMA-IR, hubo un aumento en los parámetros de leptina, FLI, resistina, VEGF e IL-6</p>
					<p>MHO tienen normotensión y sensibilidad a la insulina normal, están menos influenciados por los riesgos cardiovasculares adversos debido a una activación hormonal e inflamatoria menos expresada del tejido adiposo y, como resultado, una disfunción endotelial menos pronunciada.</p>

				R. insulina y enfermedad CV	la resistencia a la insulina, el riesgo cardiovascular aumenta debido a la activación de la inflamación subclínica, la disfunción endotelial angiogénica y la resistencia a la leptina
Navarro-González D., Sánchez-Íñigo L., Fernández-Montero A., Pastrana-Delgado J., Alfredo Martínez J.	¿Todas las personas con obesidad metabólicamente sanas tienen el mismo riesgo de aparición de diabetes?	2016			
Kanagasabai T., Dhanoa R., Kuk JL, Ardern CI	Asociación entre los hábitos de sueño y la obesidad metabólicamente saludable en adultos: un estudio transversal	2017			

Lejawa M., Osadnik K., Osadnik T., Pawlas N.	Asociación de fenotipos de obesidad metabólicamente saludables y no saludables con parámetros de estrés oxidativo y longitud de los telómeros en hombres adultos jóvenes sanos. Análisis del estudio magnético	2021	Evaluar las relaciones entre la longitud de los telómeros, el estrés oxidativo y los fenotipos metabólicamente saludables y no saludables en hombres jóvenes sanos	Longitud de los telómeros	MUO tuvo un rTL significativamente más corto (valor p = 0,002) que los grupos metabólicamente sanos
				marcadores de estrés oxidativo	capacidad antioxidante total (TAC) y el estado de oxidación total (TOS) fueron significativamente más bajos en el MHO
Ahmad MI, Mongraw- Chaffin M., Lewis KH, Chen H., Ard JD, Soliman EZ	Asociación de fenotipos de obesidad con marcadores electrocardiográficos de mala evolución en la población general	2019			

Vasim I., Ahmad MI, Mongraw- Chaffin M., Soliman EZ	Asociación de fenotipos de obesidad con lesión miocárdica subclínica electrocardiográfica en la población general	2019			
Kowall B., Lehmann N., Mahabadi AA, Moebus S., Erbel R., Jöckel KH, Stang A.	Asociaciones de la obesidad metabólicamente sana con la prevalencia y progresión de la calcificación de las arterias coronarias: resultados del estudio de cohorte de memoria de Heinz Nixdorf	2019			
Rhee E.-J.	Ser metabólicamente sano, el factor más responsable de la salud vascular.	2018			

Hjelmgren O., Gummesson A., Bergström G., Schmidt C.	Función de las células beta, salud autoevaluada y hábitos de estilo de vida en mujeres suecas de 64 años con fenotipo de obesidad metabólicamente saludable	2020			
Lee S., Arslanian S.	Composición corporal y aptitud cardiorrespiratoria entre adolescentes blancos y negros obesos metabólicamente sanos y metabólicamente no saludables	2019			

Navarro E., Funtikova AN, Fíto M., Schröder H.	¿Se puede explicar la obesidad metabólicamente saludable por la dieta, la genética y la inflamación?	2015	Discutir la predisposición genética y los mecanismos moleculares que subyacen al efecto potencial de los alimentos en el desarrollo del fenotipo metabólico característico de la obesidad.	Genetica	
				Mecanismo moleculares	
Zamrazilova H., Weiss R., Hainer V., Aldhoon-Hainerová I.	La salud cardiometabólica en adolescentes obesos está relacionada con la duración de la exposición a la obesidad: un estudio piloto	2016	Exminar los posibles determinantes de la MHO relacionados con la duración de la exposición a la obesidad, los factores del estilo de vida y la ingesta dietética en los adolescentes varones.	Inicio y duración de la obesidad	Los niños con MHO presentaron un inicio más tardido ($p = 0,005$) y una duración menos prolongada de la obesidad ($p = 0,003$) en comparación con los que tenían MUO

				Ingesta dietetica	la cantidad de ingesta de carbohidratos fue significativamente mayor en MHO frente a MUO
Genovesi S., Antolini L., Orlando A., Gilardini L., Bertoli S., Giussani M., Invitti C., Nava E., Battaglino MG, Leone A., Valsecchi MG, Parati G.	Factores de riesgo cardiovascular asociados con el fenotipo de obesidad metabólicamente saludable (MHO) en comparación con el fenotipo de obesidad metabólicamente no saludable (MUO) en niños	2020	evaluar, en una población de niños obesos, la prevalencia del fenotipo MHO y "obesidad metabólicamente no saludable" (MUO).	Prevalencia	39 % fenotipo de MHO de los 1201 niños con obesidad
				Factores de riesgo MUO vs MHO	Acido Urico, HOMA-IR

Stefan N., Schick F., Häring H.-U.	Causas, características y consecuencias del peso normal metabólicamente insalubre en los seres humanos	2017			
Vukovic R., Dos Santos TJ, Ybarra M., Atar M.	Niños con obesidad metabólicamente sana: una revisión	2019			

<p>Bervoets L., Massa G.</p>	<p>Clasificación y caracterización clínica de niños y adolescentes obesos metabólicamente "sanos"</p>	<p>2016</p>	<p>Clasificar a los niños y adolescentes obesos como obesos metabólicamente "sanos" (MHO) sobre la base de tres definiciones diferentes, y comparar las características cardiometabólicas con los niños y adolescentes obesos metabólicamente no saludables (MUO)</p>	<p>Prevalencia en niños y adolescentes</p>	<p>mejor sensibilidad a la insulina, una menor prevalencia de prediabetes, una menor proporción de triglicéridos y una menor proporción de triglicéridos a HDL-C en comparación con la MUO.</p>
----------------------------------	---	-------------	---	--	---

Anexo 3. Cuadro comparativo entre la obesidad no saludable y la MHO

Factores Identificados	Tipos de obesidad	
	Obesidad no saludable	MHO
Inflamación	Elevados proteína C reactiva , TNF- α , IL-6 e IL-8	Niveles normales de la proteína C reactiva sangre
	Elevada infiltración de macrófagos en el tejido adiposo Visceral	Menor infiltración por macrófagos en el tejido adiposo omental
	Niveles altos MCP-1 (P = 0.039) en sangre	Niveles bajos de MCP-1
Perfil Hormonal		Adecuada secreción de insulina basal postprandial
	Niveles de adiponectina bajos P = 0.042	Niveles adiponectina normales
	Mayor secreción de visfatina por parte del tejido adiposo visceral	Poca secreción de Visfatina
	Niveles mas alto de Insulina en ayunas	Niveles normales de insulina en ayunas
	Niveles altos de insulina estimulada	
	Mayor nivel de leptina en sangre	Menores niveles de leptina en sangre MUO
	Mayor secreción de resistina por parte del tejido adiposo	-----
	-----	Niveles adecuados de irisina sérica (p <0.05).
Genetica	Mayor expresión de gen IL1B en el hígado y en el tejido adiposo	Disminución mRNA de IL-6 en hígado y tejido adiposo
	Regulación negativa en genes de la actividad mitocondrial	

		Mayor expresión de genes involucrados en vías lipogénicas (CD36, GLUT4, ChREBP, FASN) en el T.A subcutaneo
	Gran expresión del gen que codifica IL-8 y el ligando 5 del motivo C-C de quimiocinas en el tejido adiposo visceral	Baja expresión del gen que codifica IL-8 en el tejido adiposo visceral
		locus de adiposidad favorable cerca del gen IRS1.
	Gran expresión de microARN de metaloproteinasas de matriz (fibrosis)	Menor expresión de ARN de metaloproteinas de matriz
perfil Metabolico	Elevada glucosa plasmatica, acidos grasos libres	
	Mayor número LDL y partículas HDL, partículas grandes VLDL	Menor VLDL grandes y menos partículas LDL pequeñas y densas.
	concentración significativamente mayor de VLDL, IDL y L-LDL, ApoB, TG y PL	Números más altos de LDL grandes y mas partículas grandes de HDL
	Niveles altos de LDL oxidada (P = 0.036)	Niveles bajos de LDL oxidada
	Niveles séricos altos de TG, Colesterol total / HDL-C, TG / HDL-C	Niveles normales de TG y valores de Colesterol total / HDL-C, TG / HDL-C
	Bajos niveles sericos HDL-C	Valores normales HDL-C
	Alto flujo de ácidos grasos no esterificados (NEFA) en sangre	Mayor cantidad de HDL más grandes y ApoA-I
	Niveles más altos de ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA), 16: 1, 18: 1c9 y 18: 1c11 plasmáticos en ayunas	Altos niveles de acidos grasos poliinsaturados totales (PUFA) - Omega 3 plasmáticos en ayunas
	Bajo concentración de butirato en plasma	
	Niveles mas altos de ácido araquidónico (AA) en plasma	Relación alta de ácido eicosapentaenoico / araquidónico y desaturasa estimada (SCD16, D6D) y actividad elongasa en los fosfolípidos plasmáticos
Niveles altos de fetuina - A	Niveles bajos de fetuina-A en comparación con MUO	

	Activación de la vía PGE 2 -EP4 (mantiene la lipólisis en alimentación)	
	Alto trastorno en el Metabolismo de los CHO (p<0.05)	Poco o ningún trastorno del metabolismo de CHO en MHO
Perfil proteómico	Niveles más altos de subunidad alfa de hemoglobina y la proteína relacionada con la haptoglobina en sangre	Mayor concentración de Apolipoproteína B - 100, Apolipoproteína A en sangre
	Mayores niveles de TNF inductor débil de apoptosis (TWEAK) (p = 0,043), ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL) (p = 0,037), factor de diferenciación de crecimiento-15 (GDF-15) (p = 0,04), resistina (RETN) (p = 0,047), La metaloproteína-9 de la matriz (MMP-9) (p = 0,011) y el telopéptido C-terminal (ICTP) (p = 0,022) en el tejido adiposo blanco visceral.	Bajo contenido de Interleucina-20 (IL-20) (p = 0.04), Prokineticin-1 (PROK-1) (p = 0.028) y TWEAK (p = 0,016) en sangre
	Mayor concentración del Inhibidor de la inter-alfa-tripsina en sangre	Niveles más altos de Antitrombina - III, Proteína de unión al retinol y alfa - 2 - HS - glucoproteína
Aminoácidos	Alta concentración en ayunas isoleucina, leucina y valina en plasma	
	Bajo aspartato intracelular se redujeron en ~ 60% en MUO vs MHO	Aspartato intracelular mayor en ~ 60% que MUO
Estrés oxidativo y antioxidantes	Longitud de los telómeros (rTL) significativamente corto en leucocitos periféricos en sangre	Longitud de los telómeros normales en leucocitos periféricos en sangre - se midió usando la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa
	Alto estado de oxidación total (TOS) en suero de acuerdo con un protocolo desarrollado por Erel	
	Asociación inversa entre concentración de retinol, β-caroteno y vitamina E en sangre con las anomalías metabólicas	Concentraciones normales de retinol, β-caroteno y vitamina E en sangre

Otros	Alto contenido de acido urico	Valores normales de Acido urico en sangre
-------	-------------------------------	---